

На правах рукописи

ГАЙСИНА

Эльза Шамилевна

**КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
АСПЕКТЫ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ВОЗМОЖНОСТЬ ВКЛЮЧЕНИЯ
ГЛЮКОЗАМИНИЛМУРАМИЛДИПЕПТИДА В КОМПЛЕКСНОЕ
ЛЕЧЕНИЕ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИИ У ЛИЦ ПОЖИЛОГО
ВОЗРАСТА**

14.01.05 – кардиология

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Ижевск – 2011

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Дударев Михаил Валерьевич

доктор медицинских наук, профессор

Чучкова Наталья Николаевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Щекотов Владимир Валерьевич

доктор медицинских наук, профессор

Ямщиков Николай Васильевич

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, г. Казань

Защита состоится «21» декабря 2011 года в 12.00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.029.01 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации по адресу: 426034, г. Ижевск, ул. Коммунаров, 281.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГБОУ ВПО ИГМА Минздравсоцразвития России.

Автореферат разослан «18» ноября 2011г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук

Казакова И.А.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. В настоящее время стремительно возрастают темпы старения населения в большинстве развитых стран мира, в том числе – в Российской Федерации (РФ). Сегодня более 20% жителей нашей страны являются людьми пожилого и старческого возраста (Росстат, 2010).

Физиологическое старение – сложный процесс перестройки функциональных систем организма, направленный на поддержание гомеостаза в новых условиях. Происходящие в процессе старения изменения в немалой степени затрагивают и иммунную систему. Представляются важными не только количественные, но и качественные сдвиги, касающиеся работы рецепторного аппарата лимфоидных клеток, процессов межклеточных взаимодействий, продукции цитокинов (А. А. Ярилин, 1999; V. Khare, 1999; В. Ф. Семенов, 2005). С возрастными изменениями функционирования иммунной системы ассоциируется увеличение числа сердечно-сосудистых, онкологических и других заболеваний (В. Ф. Семенов, 2005, В. Н. Ярыгин, 2010). Как известно, на долю сердечно-сосудистых заболеваний в структуре причин смерти населения нашей страны приходится около 56% (Росстат, 2010); из них – 48% приходится на осложнения ишемической болезни сердца (ИБС). С возрастом значительно увеличивается частота регистрации наиболее распространенной клинической формы ИБС – стабильной стенокардии напряжения (ССН): у женщин – с 0,1-1% в возрасте 45-54 лет до 10-15% в возрасте 65-74 лет; у мужчин – с 2-5% в возрасте 45-54 лет до 10-20% в возрасте 65-74 лет (ВНОК, 2008).

Как известно, лечение ССН преследует две основные цели: с одной стороны – улучшить прогноз для жизни, с другой – уменьшить частоту и снизить интенсивность приступов стенокардии (т.е. улучшить качество жизни пациента) (ВНОК, 2008). Коррекция дислипидемии (ДЛП) является одним из стратегических направлений фармакотерапии больных ИБС, призванных снизить риск атеросклеротических сердечно-сосудистых осложнений (исследования – 4S, CARE, LIPID, HPS и др.). Вместе с тем известно, что частота назначения статинов в РФ остается невысокой: как было показано в эпидемиологической части исследования ОСКАР-2006, лишь 5% пациентов высокого риска в амбулаторной практике регулярно получают статины, а целевой уровень липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) достигается только у 4,3% больных. Вместе с тем, в настоящее время в

генезе атеросклероза и его осложнений помимо ДЛП, важнейшее значение придается процессам хронического воспаления (P. M. Ridker, 2000; P. Libby, 2000; L. Robbie, 2001; P. Cullen, 2005; Emerging Risk Factor Collaborators, 2010; P. Duewell, 2010; В. И. Мазуров, 2005; С. В. Столов, 2005; В. А. Нагорнев, 2005; Э. З. Алекперов, 2010). Воспаление является одним из ключевых факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки (P. M. Ridker, 2000; P. Cullen, 2005; W. Fearon, 2008; P. Duewell, 2010). С другой стороны, появляются данные, ставящие под сомнение роль ДЛП в данном процессе (W. Koenig, 1999, R. Ross, 1999, P.M. Ridker, 2000; Emerging Risk Factor Collaborators, 2010). Многочисленные данные об участии воспаления в развитии атеросклероза и его осложнений являются основанием для разработки новых направлений фармакотерапии в кардиологии (исследования CANTOS, The MRC-ILA-HEART Study; С. М. Larsen, 2007; антицитокиновая терапия). В связи с возрастными изменениями иммунного статуса, представляется важным оценить активность системной воспалительной реакции у пожилых больных со стабильным течением ИБС. С целью оптимизации фармакотерапии хронической ИБС у пожилых требуется уточнение характера изменений миокарда, сосудов и почек в связи с особенностями иммунного статуса этих пациентов. Принимая во внимание данные о роли иммуно-воспалительных нарушений в процессах атерогенеза, представляется актуальным изучение перспектив включения иммуномодуляторов в комплексную терапию больных хронической ИБС.

Иммуномодулятор глюкозаминилмурамилдипептид (ГМДП) широко применяется в комплексном лечении вторичных иммунодефицитных состояний (Государственный реестр лекарственных средств РФ 1997-2011 г.г.). Имеются данные о воздействии препарата на клетки, участвующие в прогрессировании атеросклероза: клетки моноцитарно-макрофагальной системы, Т-лимфоциты (P. M. Хаитов и др., 1996; В. Т. Иванов, 1997). Вместе с тем, данных о применении препарата в кардиологической практике, в частности у больных ИБС, нет.

Цель исследования. Представить клинико-иммунологическую характеристику стабильной стенокардии напряжения у пожилых и, учитывая результаты морфофункционального исследования иммунной системы животных с экспериментальной дислипидемией, обосновать целесообразность включения глюкозаминилмурамилдипептида в комплексную терапию заболевания.

Для достижения поставленной цели были определены следующие **задачи исследования:**

1. Изучить клинические особенности хронической ИБС у пожилых;
2. С использованием современных диагностических подходов провести исследование иммунного статуса, системы кровообращения и функционального состояния почек у лиц старше 60 лет, страдающих ИБС;
3. В условиях экспериментальной дислипидемии оценить влияние глюкозаминилмурамилдипептида на морфофункциональный статус периферических (лимфатические узлы) и центральных (тимус) органов иммуногенеза животных;
4. Опираясь на результаты экспериментального и клинического исследования обосновать включение глюкозаминилмурамилдипептида в комплексную терапию стабильной стенокардии у лиц пожилого возраста.

Научная новизна исследования. Впервые у пациентов пожилого возраста проведен анализ клинико-иммунологических аспектов ССН; установлен параллелизм особенностей течения заболевания (высокая частота атипичной стенокардии и безболевого ишемии миокарда (ББИМ), низкая комплаентность) с иммуно-воспалительными сдвигами (дефицит клеточного звена иммунитета, высокая активность системной воспалительной реакции).

Впервые у больных ССН старше 60 лет на основе современных диагностических подходов проведено комплексное исследование системы кровообращения и состояния почек в сопоставлении с выявленными иммуно-воспалительными нарушениями.

Впервые при экспериментальной дислипидемии выявлены особенности гистоструктуры органов иммуногенеза; напряженность иммунных реакций по оценке функциональной активности тучноклеточной популяции в зависимости от их органной принадлежности. Установлено, что ГМДП приводит к активизации системы тучных клеток и моноцитарно-макрофагального звена иммунитета, а также нормализует проатерогенный липидный дисбаланс.

Впервые на основе собственных экспериментальных и клинических данных предложен метод оптимизации фармакотерапии хронической ИБС, основанный на коррекции иммуно-воспалительного звена патогенеза заболевания.

Практическая значимость исследования. Полученные результаты демонстрируют клинико-иммунологические особенности ССН у пожилых. В процессе диспансерного наблюдения за пациентами необходимо принимать во внимание высокую частоту атипичной стенокардии и эпизодов ББИМ; в связи с этим, а также вследствие высокой распространенности умеренных когнитивных дисфункций, больные характеризуются низкой приверженностью к назначенному лечению (в т.ч. – недостаточным контролем артериальной гипертонии). Практическому здравоохранению предлагается включать в схему обследования пожилых с хронической ИБС оценку параметров острой фазы воспаления (С-реактивного белка, неоптерина); кроме того, представляется целесообразным динамический мониторинг состояния почек у пожилых (альбуминурия, клиренс креатинина, скорость клубочковой фильтрации). Предложен вариант оптимизации традиционной фармакотерапии хронической ИБС.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Стабильная стенокардия напряжения у больных пожилого возраста ассоциируется с высоким кардиоваскулярным риском, что определяется высокой частотой эпизодов безболевого ишемии миокарда, недостаточным контролем артериальной гипертонии, низкой комплаентностью пациентов, умеренными когнитивными дисфункциями; для этих пациентов характерна высокая частота генерализованной дисфункции эндотелия, диастолической дисфункции миокарда и признаков повреждения почек (хроническая болезнь почек);

2. Хроническая ИБС у пожилых протекает на фоне дефицита клеточного звена иммунитета и высокой активности системного воспаления, играющих роль важных патогенетических звеньев атеросклероза, ремоделирования сердца и сосудов, повреждения почек;

3. Введение глюкозаминилмурамилдипептида на фоне экспериментальной дислипидемии приводит к морфофункциональной реорганизации системы тучных клеток и моноцитарно-макрофагального звена иммунитета, обусловленной органной принадлежностью клеток и длительностью введения препарата. Доказана эффективность проведения однократного курса иммуномодулирующей терапии;

4. Включение глюкозаминилмурамилдипептида в комплексную терапию стабильной стенокардии напряжения у пожилых способствует потенцированию кардио- и нефропротективных эффектов стандартной терапии.

Внедрение в практику. Результаты исследования внедрены в практику терапевтических отделений МУЗ «МСЧ №3» (г. Ижевск) и терапевтических отделений МУЗ «МСЧ №8» (г. Ижевск), МУЗ «МСЧ №1» (г. Ижевск), МУЗ «ГП №2» (г. Ижевск). На основании материала настоящей диссертации выпущено информационное письмо «Ишемическая болезнь сердца у пожилых: клинико-иммунологические аспекты» (г. Ижевск, 2011). Материалы исследования используются в учебном процессе на кафедре поликлинической терапии с курсом клинической фармакологии ФПК и ПП, кафедре врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП; кафедре биологии с экологией ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (г. Ижевск).

Личный вклад соискателя

Личное участие автора выразилось в определении основной идеи исследования, формировании цели и задач, выработке методов его выполнения. Автор лично участвовала в комплексном динамичном (6 месяцев) клиническом, инструментальном и лабораторном исследованиях, оценивала эффективность лечения, проводила обработку и анализ ответов на опросники. Участвовала в проведении эксперимента, лабораторном и гистологическом исследовании материала. Самостоятельно интерпретировала полученные результаты и проводила их статистическую обработку.

Апробация работы. Материалы диссертации доложены на V съезде Иммунологов Урала (Оренбург, 2006), VIII Всероссийском научном форуме «Кардиология 2006» (Москва, 2006), XIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 2006), VI съезде Иммунологов Урала (Ижевск, 2007), Объединенном иммунологическом форуме (Санкт-Петербург, 2008), V Национальном конгрессе терапевтов (Москва, 2010), совместных межкафедральных конференциях Ижевской государственной медицинской академии в 2006-2011 г.г. Апробация работы проведена на совместном заседании кафедр поликлинической терапии с

курсом клинической фармакологии ФПК и ПП; госпитальной терапии; врача общей практики и внутренних болезней с курсом скорой медицинской помощи ФПК и ПП; факультетской терапии с курсами эндокринологии и гематологии; пропедевтики внутренних болезней с курсом сестринского дела, внутренних болезней с курсами лучевых методов диагностики, лечения и военно-полевой терапии; биологии с экологией; цитологии, гистологии и эмбриологии; анатомии человека ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации 01.07.2011 года.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 17 печатных работ, в том числе 6 статей и 3 тезиса в рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ, 1 информационное письмо, утвержденное Министерством здравоохранения Удмуртской Республики.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 209 страницах машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, библиографического списка. Работа иллюстрирована 37 таблицами и 22 рисунками. Указатель литературы включает 280 библиографических источников (122 отечественных и 158 зарубежных), занимает 29 страниц.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

Для решения поставленных задач исследование проводилось по нескольким направлениям. Во-первых, проведен анализ клинико-иммунологических аспектов ССН у больных пожилого возраста. Во-вторых, исследованы эффекты ГМДП при экспериментально-индуцированной ДЛП у крыс. В-третьих, проведена оценка эффективности ГМДП в комплексной терапии хронической ИБС у пожилых. В соответствии с поставленной целью и задачами было обследовано 187 больных (муж./жен.=46/141) хронической ИБС (средний возраст $68,52 \pm 0,45$ лет (60-85 лет)). Пациенты наблюдались в динамике: при поступлении в стационар, через 4 недели, через 6 мес. Для оценки клинико-иммунологических особенностей течения заболевания у пожилых сформирована группа сравнения – 24 пациента со ССН (муж./жен.=16/8) в возрасте от 45 до 59 лет (средний возраст $53,95 \pm 0,51$ лет).

Экспериментальная часть работы проводилась на беспородных белых крысах (30 особей) в возрасте 5-6 мес., весом 250-300г. Исследование на животных выполнялось в соответствии с правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (Европейская конвенция по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (1997); Приказ Минздравсоцразвития РФ от 23.08.2010 № 708н «Об утверждении Правил лабораторной практики»; Приказ Министерства здравоохранения СССР от 12.08.1977 г. № 755 «Правила проведения работ с использованием экспериментальных животных» с целью научного эксперимента). Крысы содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении и сбалансированном питании. На 32, 58, 70, 94, 128 день проводился забор крови для цитологического (лейкоцитарная формула) и биохимического (липидный спектр) исследований.

Животные были разделены на следующие группы:

1. Здоровые (интактные) животные, находящиеся на стандартном виварном режиме, которым в течение 10 дней внутрибрюшинно вводился 1 мл 0,9% раствора хлорида натрия;

2. Животные, находящиеся на атерогенной диете по методу К. А. Мещерской (1964), которым в течение 10 дней внутрибрюшинно вводился 1 мл 0,9% раствора хлорида натрия – группа сравнения;

3. Животные, находящиеся на атерогенной диете по методу К. А. Мещерской (1964) в течение 3 месяцев, с последующим внутрибрюшным введением ГМДП в дозе 0,03 мг на 100 г веса в течение 10 дней (на фоне продолжающегося атерогенного рациона) – группа наблюдения-1;

4. Животные, находящиеся на атерогенной диете по методу К. А. Мещерской (1964) в течение 3 месяцев, получившие 2 курса (20 дней) введения ГМДП (пролонгированный курс) в дозе 0,03 мг на 100 г веса (на фоне продолжающегося атерогенного рациона) – группа наблюдения-2.

Объектом для гистологических исследований служили брыжеечные лимфоузлы (БрЛУ) (региональные по месту введения экзогенного холестерина и ГМДП) и средостенные лимфоузлы (СрЛУ) (региональные по месту основной локализации патологического процесса). Лимфоузлы подвергали стандартной гистологической обработке для световой микроскопии с заливкой в парафин. Срезы для оценки

гистоструктуры окрашивали гематоксилином-эозином. Для качественной и количественной характеристики тучных клеток (ТК) использовали окраски азур-П-эозин, толуидиновый синий, по Браше. Подсчет количества ТК производили под микроскопом при увеличении об.10, ок.100 на 100 клеток. Представление о функциональном состоянии ТК дает подразделение их по степени дегрануляции на четыре типа (по Д.П. Линднеру, 1980): «А» – ТК с плотно заполненными неразличимыми гранулами и ядром; «В» – ТК с отдельно различимыми гранулами и неполностью замаскированным ядром; «С» – ТК с хорошо различимыми гранулами как внутри, так и вокруг клетки и отчетливым ядром; «D» – опустошенные ТК с единичными гранулами внутри и рассеянными гранулами вокруг клетки. Рассчитывали индексы активности ТК: индекс дегрануляции (ИД), суммарного гранулолизиса (ИСГ), индекс насыщения гепарином (ИНГ).

Клиническая и экспериментальная части настоящего исследования одобрены Комитетом по биомедицинской этике ГБОУ ВПО ИГМА Минздравсоцразвития России (Протокол №249).

Для оценки эффективности лечебного применения ГМДП больные ССН пожилого возраста методом случайной выборки (метод конвертов) были разделены на 2 группы. В группу лечения (I группа) вошли 92 пациента, в комплексную терапию которых был включен ГМДП («Ликопид», фирма ЗАО «Пептек», РФ, регистрационный номер: ЛС-001438 от 24.03.2006) в суточной дозе 1 мг внутрь в течение 10 дней. Пациенты группы традиционной антиишемической терапии (ТАТ) (II группа) – 95 человек, получали только стандартную терапию ССН (Рекомендации ВНОК по диагностике и лечению стабильной стенокардии, 2008).

Всем обследованным проводилось стандартное физическое обследование. Когнитивный статус оценивался с помощью психометрических тестов: Краткое Исследование Психического Состояния (Mini-Mental State Examination (MMSE)), тест рисования часов. Иммунологическое обследование проводилось с использованием набора моноклональных и поликлональных антител для определения Т-лимфоцитов (CD3+), В-лимфоцитов (CD20+), Т-хелперов (Th) (CD4+), Т-киллеров (CD8+), NK-клеток (натуральных киллеров) (CD16, 56) методом иммунофлуоресценции на проточном цитофлуориметре FACSCanto II (Becton Dickinson). Рассчитывался иммунорегуляторный индекс (ИРИ) (CD4+/CD8+). Уровень неоптерина в сыворотке

определялся методом иммуноферментного анализа, фибриногена в плазме – оптическим методом (по Клауссу), сывороточный уровень СРБ – латексным методом. Содержание общего холестерина (ОХ), холестерина высокой плотности (ЛПВП) и триглицеридов (ТГ) в сыворотке крови определяли ферментативным методом на анализаторе FP-901; уровень холестерина ЛПНП и коэффициент атерогенности (КА) определялись с использованием расчетных формул.

Для оценки состояния почек определялся уровень сывороточного креатинина, клиренс креатинина (ККр) рассчитывался по формуле Кокрофта-Голта, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – по формуле MDRD; рассчитывалось отношение альбумина и креатинина в утренней порции мочи (А/Кр).

В динамике пациентам проводилось электрокардиографическое (ЭКГ) исследование, а также – суточное мониторирование ЭКГ (смЭКГ). Ультразвуковое исследование артерий проводили по стандартной методике на ультразвуковой системе «Aloka-4000» (Япония). Оценивалось состояние сосудистых стенок и просветов общей сонной артерии (ОСА); определялась величина комплекса интима-медиа (ВКИМ) ОСА, исследовалась эндотелиальная функция в пробе с эндотелий-зависимой вазодилатацией (ЭЗВД). Эхокардиографическое (ЭхоКГ) исследование проводилось на ультразвуковом аппарате General Elektrik Vivid 7. Сократительную функцию левого желудочка (ЛЖ) оценивали по величине фракции выброса (ФВ). Гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) диагностировали на основании оценки массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ), индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), относительной толщины стенок ЛЖ (ОТС) (Э. Райдинг, 2010). Исследование диастолической функции ЛЖ проводилось с использованием доплер-ЭхоКГ в импульсном режиме. Оценивались следующие параметры: максимальная скорость потока в фазу раннего диастолического наполнения (VE), максимальная скорость потока в фазу активного наполнения (VA), соотношение скоростей VE/VA, время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT), время замедления пика раннего диастолического наполнения (DTE), рассчитывалось отношение VE к средней скорости движения переднеперегородочной и боковой частей фиброзного кольца митрального клапана (ФК МК) в раннюю диастолу (VE/Ve`), рассчитывалось давление заклинивания клапана легочной артерии (ДЗЛА). В импульсном доплеровском режиме осуществлялась регистрация спектров потока в передней нисходящей артерии (ПНА)

и в верхушечной перфорантной артерии с оценкой интеграла, максимальной (V_{\max}) и средней скоростей ($V_{\text{сред}}$) потоков в период диастолы.

Статистический анализ выполнялся согласно методикам, применяемым в медико-биологической статистике (С. Гланц, 1999; В. Боровиков, 2003). Вычисления и анализ проводились с использованием программ «Microsoft Office Excel», «STATISTICA 6.0».

Результаты и обсуждение

Согласно результатам проведенного исследования у пожилых, в сравнении с больными ССН среднего возраста, чаще регистрируется атипичная стенокардия (19% vs 4%, $p < 0,05$), неконтролируемая артериальная гипертония (АГ) (70% vs 29%, $\chi^2 = 33,62$, $p < 0,001$), отягощенный коморбидный фон (заболевания дыхательной ($p < 0,05$), мочевыделительной систем ($p < 0,05$), желудочно-кишечного тракта ($p < 0,05$), щитовидной железы ($p < 0,05$), сахарный диабет ($p < 0,05$)). По данным теста с 6-минутной ходьбой, группа пациентов старше 60 лет характеризовалась более низкой толерантностью к физическим нагрузкам ($296,68 \pm 6,94\text{м}$ vs $409,17 \pm 22,50\text{м}$, $p < 0,001$). На момент включения в исследование только 30% больных ССН пожилого возраста получали регулярную антиишемическую и гипотензивную терапию; особо отметим, что никто из пациентов, как в группе наблюдения, так и сравнения регулярно не принимал статины. У 67% больных пожилого возраста и 11% – среднего возраста выявлены умеренные когнитивные нарушения, что может являться фактором их низкой комплаентности.

Особое внимание в исследовании было уделено оценке состояния иммунореактивности у больных ССН. В группе пожилых зарегистрированы признаки угнетения клеточного звена иммунитета на фоне повышения количества клеток неспецифической резистентности. Хроническая ИБС у пожилых, в отличие от больных среднего возраста, протекает на фоне повышенных уровней СРБ ($5,96 \pm 1,03$ мг/л vs $1,0 \pm 0,69$ мг/л, $p < 0,08$) и неоптерина ($14,96 \pm 1,37$ нмоль/л vs $6,36 \pm 0,92$ нмоль/л, $p < 0,001$). Как известно, повышенный уровень неоптерина характеризует преобладание провоспалительного Т-хелпер-1 (Th-1) типа иммунного ответа и активацию макрофагов, что подтверждают корреляции между количеством моноцитов и уровнем неоптерина ($r = 0,36$, $p < 0,05$), а также – отрицательная связь индекса соотношения лимфоцитов и моноцитов с уровнем неоптерина ($r = -0,50$,

$p < 0,05$). У пациентов обеих групп выявлены корреляции между уровнем неоптерина и сывороточным содержанием ЛПНП (в группе наблюдения – $r = 0,23$, $p < 0,09$; в группе сравнения – $r = 0,25$, $p < 0,08$). У пожилых сывороточный уровень неоптерина коррелировал с ОХ ($r = 0,28$, $p < 0,05$), а в группе среднего возраста выявлена отрицательная связь неоптерина и ЛПВП ($r = -0,42$, $p < 0,09$). Выявленные корреляции свидетельствуют о патогенетической связи воспаления и атерогенной ДЛП.

Особое внимание было уделено исследованию состояния почек в сопоставлении с иммуно-воспалительным статусом пациентов. У пожилых отмечались более значимые нарушения функции почек. В группе наблюдения снижение $\text{ККр} < 80$ мл/мин выявлено у 93% больных, в то время как в группе пациентов среднего возраста только у 47% ($\chi^2 = 24,13$, $p < 0,001$). Снижение $\text{СКФ}_{\text{MDRD}} (< 60 \text{ мл/мин}/1,73\text{м}^2)$ зарегистрировано у 74% пожилых, в группе сравнения – у 21% ($\chi^2 = 24,32$, $p < 0,001$). Отмечена прямая зависимость уровня альбуминурии от возраста ($r = 0,36$, $p < 0,05$). У больных пожилого возраста зафиксирована отрицательная корреляция между СКФ_{MDRD} и уровнем неоптерина ($r = -0,45$, $p < 0,05$). На основании определения А/Кр в утренней порции мочи микроальбуминурия (МАУ) диагностировалась у 88% в группе наблюдения и 63% больных среднего возраста ($\chi^2 = 2,65$, $p < 0,1$). Результаты нашего исследования согласуются с данными о неблагоприятном влиянии ДЛП на состояние почек. Так, в группе наблюдения уровень альбуминурии коррелировал с сывороточным содержанием ОХ ($r = 0,36$, $p < 0,05$) и ЛПНП ($r = 0,38$, $p < 0,07$).

Хроническая ИБС у пожилых протекает на фоне более значимых нарушений функции эндотелия сосудов. Признаки эндотелиальной дисфункции (значения ЭЗВД $< 10\%$) зафиксированы у 89% пациентов в группе наблюдения и у 77% – в группе сравнения ($\chi^2 = 2,26$, $p < 0,2$); выявлена достоверная отрицательная корреляция между возрастом и значениями ЭЗВД в пробе с реактивной гиперемией ($r = -0,40$, $p < 0,01$). Патогенетическую близость дисфункции эндотелия и почечного повреждения иллюстрирует корреляция между значениями ЭЗВД и альбуминурии ($r = -0,44$, $p < 0,05$).

По данным ЭхоКГ-исследования у пациентов пожилого возраста чаще регистрировались структурно-функциональные изменения миокарда. Так, нарушения геометрии ЛЖ выявлены у 69% пожилых и 45% больных среднего возраста ($\chi^2 = 3,97$, $p < 0,05$), при этом, в группе наблюдения преобладала концентрическая и эксцентрическая ГЛЖ (59% пожилых vs 27% – в группе сравнения; $\chi^2 = 20,89$, $p < 0,01$).

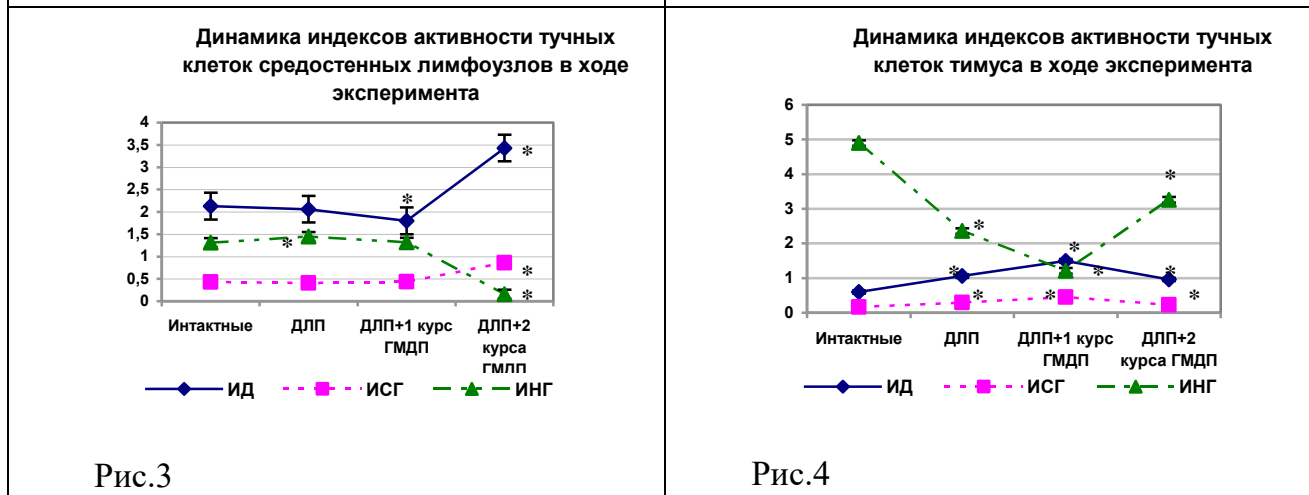
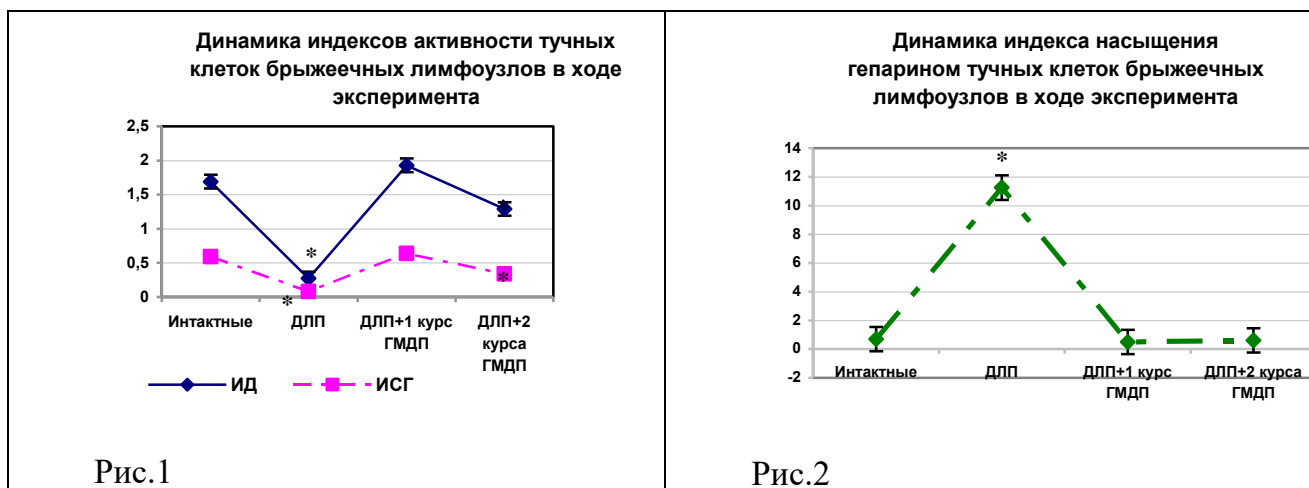
Известно, что ГЛЖ является одной из причин развития диастолической дисфункции (ДД). По нашим данным, ДД по I типу регистрировалась у 90% пожилых и у 54% больных ССН среднего возраста ($\chi^2=32,14$, $p<0,001$); признаков снижения систолической функции ЛЖ у пациентов сравниваемых групп не зафиксировано. Специальное исследование кровотока в дистальных отделах коронарных артерий выявило признаки, свидетельствующие о нарушении релаксации ЛЖ (преобладание скорости потока крови в перфорантных артериях в сравнении с дистальными сегментами ПНА). Как известно, на скорость кровотока в перфорантных артериях оказывает влияние ГЛЖ (Н. J. Youn et al, 2005; M. V. Sherrid et al, 2006), что подтверждается наличием прямой связи увеличения скорости потока ($V_{\text{макс}}$ и $V_{\text{сред}}$) в указанных артериях с ростом ММЛЖ ($r=0,58$, $p<0,01$; $r=0,63$, $p<0,01$ – соответственно). Взаимосвязь диастолической функции и состояния перфузии миокарда у пожилых иллюстрируют выявленные корреляции между значениями VE, DTE, ДЗЛА и скоростью потока крови в верхушечной перфорантной артерии ($V_{\text{сред}}$) ($r=-0,55$, $p<0,01$; $r=0,46$, $p<0,05$; $r=-0,62$, $p<0,01$ – соответственно). Результаты нашего исследования свидетельствуют, что системное воспаление играет самостоятельную роль в процессах ремоделирования миокарда: в группе наблюдения выявлены прямые связи между сывороточными маркерами воспаления и структурными параметрами ЛЖ (ММЛЖ и СРБ ($r=0,37$, $p<0,05$), ИММЛЖ и СРБ ($r=0,38$, $p<0,05$), ТМЖП и СРБ ($r=0,24$, $p<0,01$), ТЗСЛЖ и СРБ ($r=0,30$, $p<0,05$), ММЛЖ и неоптерин ($r=0,27$, $p<0,09$)). На взаимосвязь системного воспаления и дисфункции миокарда указывает зафиксированная корреляция уровня неоптерина со скоростью кровотока в перфорантной артерии ($V_{\text{сред}}$) ($r=0,35$, $p<0,09$) в группе больных пожилого возраста.

Согласно концепции кардиоренального континуума, существует тесный параллелизм прогрессирования сердечно-сосудистой патологии и почечных дисфункций, что иллюстрируют результаты корреляционного анализа, проведенного в группе пожилых больных. На момент включения в исследование зафиксированы достоверные корреляции между параметрами диастолической функции миокарда и состояния почек (VA и A/Kp – $r=0,52$, $p<0,05$, $IVRT$ и $СКФ$ – $r=0,35$, $p<0,07$, $IVRT$ и $ККp$ – $r=0,45$, $p<0,05$).

Таким образом, клиническими особенностями хронической ИБС у пожилых являются высокая частота атипичной стенокардии и эпизодов ББИМ. Для пациентов

этой группы характерно значимое снижение толерантности к физической нагрузке и частая регистрация (в 67% случаев) умеренных (преддементных) когнитивных нарушений. По-видимому, в этой связи пожилых больных отличает крайне низкая комплаентность. Обязательными признаками ССН у больных старшей возрастной группы являются эндотелиальная дисфункция, ДД миокарда ЛЖ, ДЛП, снижение функционального состояния почек. Указанные нарушения протекают на фоне хронического субклинического воспаления и дефицита клеточного иммунитета. Маркеры воспаления тесно ассоциированы с атерогенной ДЛП, признаками повреждения почек, ремоделирования сердца. Для коррекции выявленных нарушений в нашем исследовании применялся иммуномодулятор ГМДП. Обоснованием применения ГМДП в клинике послужили результаты экспериментальной части работы.

Изменения в липидном спектре крови крыс атерогенного характера получены в ходе содержания животных на атерогенной диете (К. А. Мещерская, 1964) на протяжении 2,5 мес. Процессы атерогенеза, развивающиеся на фоне гиперхолестериновой диеты, приводят к изменению активности ТК и морфофункциональной структуры тимуса и лимфатических узлов в зависимости от их региональной принадлежности. Так, в БрЛУ при ДЛП отмечаются изменения, свидетельствующие об активации В-клеточного звена иммунитета и высокой степени напряжённости иммунных процессов, проявляющиеся в накоплении биологически активных веществ (БАВ) ТК (рис.1 и 2). Однако совершенно по-другому реагирует популяция ТК СрЛУ: резко увеличивается количество и секреторная активность ТК (рис.3). Подобную ситуацию можно считать адаптивной, т.к. происходящая в этих условиях массивная секреция триптазо- и/или химазо-гепаринового комплекса из гранул способствует связыванию ЛПНП и снижению процессов бляшкообразования. В СрЛУ введение экзогенного холестерина приводит к выраженным морфологическим перестройкам, отражающим угнетение Т-клеточного звена (уменьшение паракортикальной зоны) и увеличение В-зоны. ДЛП оказывает влияние и на эндотелий сосудов: выявлено набухание эндотелиальных клеток. В ответ на алиментарную холестериную нагрузку в тимусе появляются признаки акцидентальной трансформации, повышается число ТК и их секреторная активность (рис.4).



Примечание: * - $p < 0,05$ в сравнении с контрольными показателями.

Изменение цитофизиологических характеристик ТК представляется как неспецифический ответ любой функциональной системы, задействованной в адаптационных процессах. По-видимому, развивающаяся на фоне ДЛП дисрегуляция иммунной системы приводит к угнетению лимфоидной ткани и подавлению восстановительных процессов в органах иммуногенеза.

Иммуномодулирующее воздействие ГМДП оказывает стимулирующее влияние на В- и Т-зоны периферических органов иммуногенеза, активизирует макрофагальное звено иммунитета. Клетки моноцитарно-макрофагального ряда осуществляют первую – воспалительную – линию защиты организма. В ответ на это лимфоидная ткань запускает восстановительные процессы. Данные последних лет убедительно показывают, что дисрегуляция клеток моноцитарно-макрофагального ряда, а также дисфункция иммунной системы при ДЛП и атеросклерозе ответственны за развитие системной воспалительной реакции и снижение резервов регенерации в организме (В. Osterud, 2003; Р. Cullen, 2005; Е. Galkina, 2009). Поэтому обновление пула макрофагов при введении ГМДП можно считать положительным.

Препарат ГМДП относится к группе иммуномодуляторов микробного происхождения. В физиологических условиях клетки эпителия кишечника и лимфоцитарный барьер постоянно подвергаются воздействию антигенов бактериальной стенки, в результате чего образуются предварительно подготовленные антиген-презентирующие клетки, оказывающие гомеостатическое действие. Можно предположить, что в БрЛУ на фоне протекающего хронического воспаления при ДЛП дополнительная ГМДП-стимуляция макрофагального звена приводит к активации секреции ТК БАВ, в т.ч. гепарина (рис.1 и 2). В то же время, в СрЛУ при экзогенной ДЛП компенсаторно увеличивается количество ТК, где процессы секреции уже стимулированы. Поэтому введение ГМДП нормализует имеющиеся показатели, а двойной курс приводит к смещению процессов секреции с паракринового варианта на мерокриновый (значительный рост ИД) (рис.3), а, следовательно, массивной секреции БАВ, в т.ч. гепарина. Нарушение баланса медиаторов, выделяемых ТК (в СрЛУ превалируют процессы секреции), может привести к самостимуляции дегрануляции, смене фенотипа ТК, а, следовательно, к прогрессированию заболевания.

На фоне введения 1 курса ГМДП отдельные морфологические показатели тимуса нормализуются (плотность заселения зон, соотношение коркового и мозгового вещества, количество эпителиальных канальцев), увеличивается количество макрофагов, часть из них образует комплексы с дегенеративно измененными клетками; сохраняется гипертрофия эпителиоретикулярного компонента. При повторном курсе ГМДП на фоне продолжающегося атерогенного режима питания, отмечаются признаки ухудшения гистологической картины: увеличивается площадь мозгового вещества, а также количество тимоцитов с явлениями кариорексиса и кариопикноза; изменяется структура эндотелиальных клеток сосудов; выявляются признаки декомпенсации морфофункциональных параметров тучноклеточной популяции тимуса (рис.4).

Проведение 1 курса ГМДП на фоне атерогенного режима питания оказало положительное влияние на липидный спектр крови: снизилась атерогенность крови преимущественно за счет увеличения ЛПВП, на фоне 2 курсов ГМДП – уровень ЛПВП резко снизился, в сравнении с другими экспериментальными группами.

Таким образом, на фоне угнетения лимфоидной ткани органов и изменения активности ТК при ДЛП, введение ГМДП привело к изменению тучноклеточной

популяции и моноцитарно-макрофагального звена иммунитета в зависимости от их регионарной принадлежности. Повторное введение ГМДП характеризовалось выраженным дисбалансом иммунной системы, повышением атерогенности крови. Полученные данные послужили обоснованием проведения 1 курса ГМДП у пожилых.

Для оценки эффективности лечебного применения ГМДП у больных ССН пожилого возраста сформированы 2 группы пациентов (группа лечения и группа ТАТ). Под влиянием проводимой терапии в обеих группах в динамике отмечено снижение числа приступов стенокардии, уменьшение потребности в нитратах короткого действия, улучшился контроль АГ. В группе лечения к окончанию периода стационарного наблюдения зарегистрированы более высокие результаты теста с 6-минутной ходьбой ($379,27 \pm 10,75\text{м}$ vs $343,13 \pm 8,99\text{м}$, $p < 0,05$).

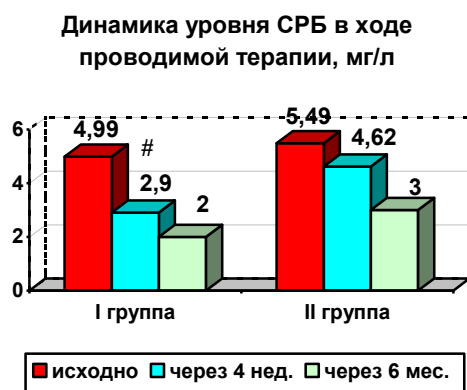


Рис.5

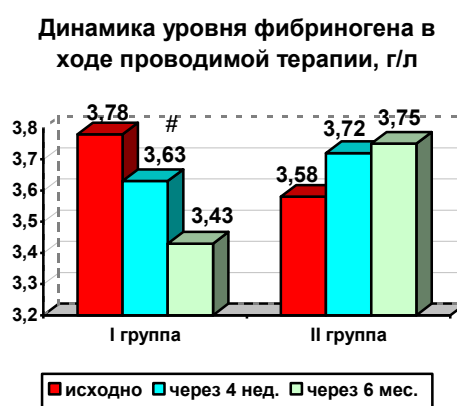


Рис.6

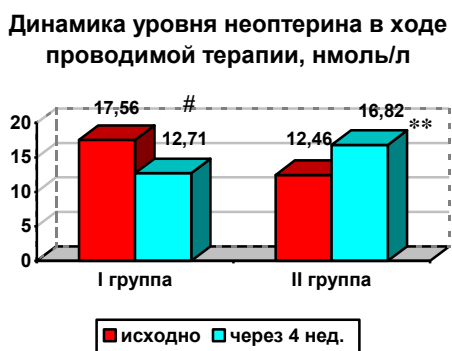


Рис.7

** - $p < 0,01$, # - $p < 0,1$ – различия в группе до и после лечения, # - $0,05 < p < 0,1$ – тенденция к изменению показателя

По прошествии 4 недель в группе ГМДП зарегистрирована тенденция к нормализации ИРИ; в обеих группах произошло снижение абсолютного содержания НК-клеток. Динамика маркеров системной воспалительной реакции у пациентов сравниваемых групп представлена на рис. 5, 6, 7. По прошествии 4-х недель в группе

лечения произошло достоверное снижение уровня неоптерина. По-видимому, ГМДП, изменяя функциональную активность макрофагов, способствует «переключению» клеточного иммунного ответа с Th-1 на Th-2, с преобладанием синтеза противовоспалительных цитокинов. В группе ТАТ, напротив, отмечено повышение уровня неоптерина, что может свидетельствовать о провоспалительной активации клеток моноцитарно-макрофагальной системы. По нашим данным, включение ГМДП в традиционную схему лечения хронической ИБС, возможно, вследствие уменьшения выраженности системной воспалительной реакции, положительно отразилось на соотношении фракций холестерина в сыворотке: в группе ГМДП по прошествии 4 недель снизился уровень ОХ, ТГ, КА, отмечена тенденция к росту ЛПВП. В динамике зафиксировано появление достоверной корреляции между уровнем неоптерина и сывороточным содержанием ЛПВП ($r=-0,57$, $p<0,05$ – после лечения; $r=-0,08$, $p>0,1$ – до лечения), что иллюстрирует патогенетическую близость провоспалительных и проатерогенных процессов. С данными, полученными в клинике, согласуются результаты экспериментальной части исследования: показано, что под влиянием ГМДП у крыс с ДЛП наблюдается повышение ЛПВП, снижение уровня ТГ, а также снижение КА. У пациентов группы ТАТ по прошествии 4 недель произошло повышение КА, снижение уровня ЛПВП, отмечена тенденция к росту ЛПНП. Обращает на себя внимание сохраняющаяся положительная динамика параметров липидемии в группе лечения и на постгоспитальном этапе наблюдения.

Как известно, системное воспаление, способствуя повышению выработки компонентов экстрацеллюлярного матрикса, ведет к развитию необратимых изменений в почках (гломерулосклероз, тубулоинтерстициальный фиброз) (С. У. Burton et al., 1996; J. F. Navarro et al., 2006; М. В. Шестакова и др., 2009; Н. В. Чеботарева и др., 2011). Подтверждением этого является зарегистрированная нами отрицательная корреляция между СКФ_{MDRD} и уровнем неоптерина ($r=-0,45$, $p<0,05$). В динамике наблюдения (через 4 недели, 6 мес.) у пациентов обеих групп произошло увеличение ККр, СКФ_{MDRD}; вместе с тем, только в группе ГМДП зафиксирована тенденция к уменьшению альбуминурии ($p<0,1$). Можно предположить, что иммуномодулятор ГМДП потенцирует нефропротективные эффекты базисной терапии за счет усиления противовоспалительного действия блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (G.V.J. Mancini, 1998; В. Jilma et al., 2002; М. Graninger et al., 2004; А.С. Партигулова

и др., 2010) и бета-блокаторов (III поколения) (N. P. Jenkins, 2002; Ю.Н. Беленков и др., 2009).

Проведена оценка влияния терапии на функциональное состояние эндотелия сосудов. У пациентов I группы по данным пробы с реактивной гиперемией отмечено увеличение значения ЭЗВД (6,71 (5,05; 7,80)% – до лечения, 8,33 (5,70; 12,10)% – по прошествии 4 недель, $p < 0,1$); в группе ТАТ, напротив, наметилась тенденция к снижению данного показателя. Нормализация эндотелиальной функции (ЭЗВД $> 10\%$) зафиксирована у 29% больных в группе ГМДП и у 9% – в группе ТАТ ($\chi^2 = 1,36$, $p < 0,2$). Улучшение функции эндотелия у пациентов I группы можно, в т.ч. объяснить увеличением продукции оксида азота макрофагами и снижением выработки провоспалительных молекул под влиянием ГМДП.

По данным ЭхоКГ-исследования по-прошествии 6 мес. в группе ГМДП выявлена закономерная тенденция к уменьшению доли пациентов с ГЛЖ (концентрической и эксцентрической); число больных с нормальной геометрией ЛЖ возросло. В группе ТАТ, напротив, отмечена тенденция к повышению доли пациентов с признаками эксцентрической ГЛЖ (27% и 42% – до лечения и по-прошествии 4 недель, соответственно, $p < 0,05$). Только в группе ГМДП через полгода зарегистрировано увеличение ФВ ЛЖ (с 63,79 (61,00; 64,00)% до 67,86 (65,00; 69,00)%, $p < 0,05$). В динамике, в группе ТАТ отмечено снижение диастолической функции с тенденцией к псевдонормализации (повышение КДР, снижение DTE, скорости движения ФК МК Ve). В динамике наблюдения у пациентов обеих групп не зафиксировано статистически значимого изменения скорости кровотока в ПНА и перфорантных артериях.

Таким образом, ГМДП, благодаря воздействию на клетки моноцитарно-макрофагального ряда и уменьшению цитотоксического действия медиаторов воспаления, способствует уменьшению выраженности системной воспалительной реакции, оптимизации кардио- и нефропротективных эффектов базисной терапии хронической ИБС у пожилых.

ВЫВОДЫ

1. Хроническая ИБС у больных пожилого возраста характеризуется высокой частотой атипичного ангинозного синдрома и эпизодов безболевого ишемии миокарда, низкой комплаентностью пациентов к выполнению врачебных

рекомендаций; у 67% пациентов регистрируется синдром умеренных когнитивных дисфункций.

2. Стабильная стенокардия напряжения у пожилых протекает на фоне генерализованной дисфункции эндотелия сосудов и гипертрофии миокарда левого желудочка по концентрическому и эксцентрическому типам; у 90% больных регистрируются признаки диастолической дисфункции; у 88% обследованных выявляется микроальбуминурия, у 93% – снижение клиренса креатинина. Обязательным компонентом заболевания является хроническое системное воспаление, развивающееся на фоне дефицита клеточного иммунитета, увеличения количества и повышения функциональной активности клеток неспецифической резистентности.

3. Системное воспаление играет роль одного из связующих звеньев кардиоренального континуума при хронической ИБС у пожилых. Активность воспалительной реакции ассоциируется с выраженностью миокардиальной и почечной дисфункций, признаками ремоделирования сердца и сосудов. Корреляция неоптерина и скорости кровотока в перфорантных артериях косвенно свидетельствует об участии воспаления в развитии дисфункции миокарда у пожилых. Установлена прямая корреляция альбуминурии с уровнем общего холестерина и ЛПНП и обратная – с показателями функции эндотелия.

4. Введение глюкозаминилмурамилдипептида крысам на фоне экспериментальной дислипидемии приводит к изменению тучноклеточной популяции и моноцитарно-макрофагального звена иммунитета, количественные и качественные перестройки которых характеризуются регионарной принадлежностью органов иммуногенеза и определяются длительностью введения препарата. Проведение однократного курса глюкозаминилмурамилдипептида оказывает положительное влияние на липидный профиль крыс с дислипидемией.

5. Повторный курс – пролонгированное введение глюкозаминилмурамилдипептида – характеризуется выраженным дисбалансом иммунной системы: нарушением морфофункциональных параметров в средостенных лимфатических узлах и тимусе; повышением атерогенности крови, что обосновывает нецелесообразность его проведения без длительного перерыва между курсами.

6. Включение иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида в схему лечения пожилых со стабильной ИБС способствует оптимизации кардио- и

нефропротективного эффектов стандартной терапии. В группе лечения зарегистрирована более рельефная положительная динамика функции эндотелия, параметров липидного спектра крови и альбуминурии. Наблюдение за пациентами в течение полугода свидетельствует о достаточной стойкости эффектов глюкозаминилмурамилдипептида.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В динамике диспансерного наблюдения за больными хронической ИБС пожилого возраста следует проводить суточное мониторирование ЭКГ, исследование состояния почек (альбуминурия, расчет клиренса креатинина) и мониторинг когнитивного статуса (тест рисования часов, шкала краткого исследования психического статуса).

2. Для оценки эффективности терапии атеросклероза у пожилых, наряду с параметрами липидного спектра крови, необходимо динамическое исследование маркеров системной воспалительной реакции (сывороточного уровня СРБ и неоптерина).

3. С целью оптимизации фармакотерапии больных стабильной стенокардией напряжения пожилого возраста традиционную схему лечения целесообразно дополнить курсовым приемом иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида (по 1 мг утром натощак в течение 10 дней; повторный курс – через 6 месяцев).

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Санникова, А.А. Влияние Ликопида на показатели клеточного иммунитета и липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста / А.А. Санникова, Н.Н. Чучкова, Э.Ш. Гайсина и др. // XIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»: тезисы докладов, 3-7 апреля 2006г. – Москва, 2006. – С.276.

2. Чучкова, Н.Н. Состояние липидного обмена и клеток иммунной системы при экспериментальном атеросклерозе у крыс и возможность иммунокоррекции Ликопидом / Н.Н. Чучкова, А.А. Санникова, Э.Ш. Гайсина // Актуальные вопросы фундаментальной и клинической иммунологии и аллергологии: материалы V конференции иммунологов Урала. Оренбург, 30 октября-1 ноября 2006 г. – Оренбург, 2006. – С.33-34.

3. Чучкова, Н.Н. Клеточные основы иммунных реакций при экспериментальном атеросклерозе / Н.Н. Чучкова, Н.В. Кормилина, Э.Ш. Гайсина и др. // Труды Ижевской государственной медицинской академии: сборник научных статей. – Ижевск, 2007. – Т.45.– С.29-30.
4. Гайсина Э.Ш. Клинико-экспериментальная оценка влияния иммуномодулятора Ликопида на клетки иммунной системы и липидный обмен при атеросклерозе / Э.Ш. Гайсина, А.А. Санникова, Н.Н. Чучкова и др. // Актуальные вопросы фундаментальной и клинической иммунологии и аллергологии: материалы VI конференции иммунологов Урала. Ижевск, 28-31 октября 2007 г. – Ижевск, 2007. – С.118-119.
5. Санникова, А.А. Иммуномодулирующее действие глюкозаминилмурамилдипептида при измененном липидном обмене и атеросклерозе / А.А. Санникова, Н.Н. Чучкова, Э.Ш. Гайсина // **Вестник Уральской медицинской академической науки.** – 2008. – №1.– С.64-66.
6. Санникова, А.А. Влияние иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида на липидный обмен и клетки иммунной системы при стабильном течении атеросклероза / А.А. Санникова, Н.Н. Чучкова, Э.Ш. Гайсина и др. // **Российский иммунологический журнал.** – 2008. – Т.2 (11). – № 2-3. – С.324.
7. Санникова, А.А. Некоторые аспекты применения глюкозаминилмурамилдипептида и лактулозы у больных ИБС пожилого возраста / А.А. Санникова, М.И. Макарова, Э.Ш. Гайсина и др. // **Российский иммунологический журнал.** – 2008. – Т.2 (11). – № 2-3. – С.323.
8. Чучкова, Н.Н. Клинико-экспериментальные исследования иммуномодуляторов различного происхождения / Н.Н. Чучкова, Н.В. Кормилина, Э.Ш. Гайсина // **Морфология.** – 2009. – Т.136. – №4. –С.152.
9. Гайсина Э.Ш. Состояние липидного обмена и показателей воспалительной реакции у больных ишемической болезнью сердца пожилого возраста / Э.Ш. Гайсина, М.В. Дударев, Е.В. Обухова и др. // **Вестник Уральской медицинской академической науки.** – 2009. – №2/1. – С.88-89.
10. Макарова, М.И. Особенности микробиоциноза кишечника у больных ИБС пожилого возраста / М.И. Макарова, Е.В. Обухова, Э.Ш. Гайсина // **Вестник Уральской медицинской академической науки.** – 2009. – №2/1. – С.269-271.
11. Гайсина, Э.Ш. Стабильная стенокардия напряжения у лиц пожилого возраста: иммуно-воспалительные аспекты проблемы / Э.Ш. Гайсина // V Национальный конгресс терапевтов: конкурс молодых ученых, 24-26 ноября, 2010 г. – Москва, 2010. – С.275.
12. Дударев, М.В. Влияние иммуномодуляции на показатели иммунного воспаления и липидного обмена у больных пожилого возраста с ишемической болезнью сердца / М.В. Дударев, Э.Ш. Гайсина, Е.В. Обухова и др. // **Здоровье, демография, экология финно-угорских народов.** – 2010. – №1. – С.49-53.

13. Гайсина, Э.Ш. Клинико-иммунологическая характеристика больных стабильной стенокардией пожилого возраста / Э.Ш. Гайсина, М.В. Дударев, Л.Т. Пименов и др. // **Клиническая геронтология.** – 2010. – №.5-6. – С. 42-47.

14. Ишемическая болезнь сердца у пожилых: клинико-иммунологические аспекты. Информационное письмо. – М.В. Дударев, Э.Ш. Гайсина, Н.Н. Чучкова и др. – Ижевск, 2011. – 28с.

15. Особенности реактивных изменений лимфоузлов различной локализации под влиянием иммуномодуляторов направленного действия / Н.Н. Чучкова, Н.В. Кормилини, Э.Ш. Гайсина и др. // **Вестник Уральской медицинской академической науки.** – 2011. – №2/2. – С.75-76.

16. Гайсина Э.Ш. Клиническая эффективность отечественного иммуномодулятора глюкозаминилмурамилдипептида (Ликопид) в комплексной терапии пожилых больных стабильной стенокардией / Э.Ш. Гайсина, М.В. Дударев, Н.Н. Чучкова // **Практическая медицина.** – 2011. – №4 (52). – С.80-85.

17. Дударев, М.В. Характеристика активности воспаления, показателей функции эндотелия и поражения почек у пожилых больных стабильной стенокардией напряжения / М.В. Дударев, Э.Ш. Гайсина, Е.В. Обухова // Российский национальный конгресс кардиологов, 11-13 октября 2011г. Материалы Конгресса. – Москва, 2011. – С.102.

Список сокращений:

А/Кр – альбумин/креатинин мочи	ЛПНП – липопротеиды низкой плотности
АГ – артериальная гипертензия	МАУ – микроальбуминурия
ББИМ – безболевая ишемия миокарда	ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка
ВКИМ – величина комплекса интима-медиа	ОСА – общая сонная артерия
ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка	ОТС – относительная толщина стенок левого желудочка
ГМДП – глюкозаминилмурамилдипептид	ОХ – общий холестерин
ДД – диастолическая дисфункция	СКФ – скорость клубочковой фильтрации
ДЛП – дислипидемия, дислипопротеидемия	смЭКГ – суточное мониторирование ЭКГ
ИБС – ишемическая болезнь сердца	СРБ – С-реактивный белок
ИД – индекс дегрануляции	ССН – стабильная стенокардия напряжения
ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка	ТГ – триглицериды
ИНГ – индекс насыщения гепарином	ТК – тучные клетки
ИСГ – индекс суммарного гранулолизиса	ЭЗВД – эндотелий-зависимая вазодилатация
КА – коэффициент атерогенности	ЭхоКГ – эхокардиография
ККр – клиренс креатинина	СД – кластер дифференцировки
ЛЖ – левый желудочек	
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности	

Подписано в печать 11.11.2011. Формат 60×90 1/16
Усл.печ.л. 1,0. Уч.-изд.л.
Тираж 100 экз. Заказ №
Типография ФГБОУ ВПО «Удмуртский государственный университет»
426034, Ижевск, ул. Университетская, 1, корп. 4.